

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Sepsis merupakan respon inflamasi sistemik terhadap infeksi dan menyangkut banyak sistem di tubuh. Ketika organisme patogen menginvasi pejamu/*host*, tubuh mengeluarkan mekanisme pertahanan melalui imunitas, hormonal, metabolik, bioenergetik, dan modifikasi sistem saraf otonom (Rudiger *et al.*, 2008). Sepsis dan syok septik diakibatkan oleh adanya produksi berlebihan dari mediator inflamasi, sebagai konsekuensi dari interaksi sistem imun dengan bakteri dan susunan dari dinding bakteri. Sepsis akan menginduksi pelepasan beberapa sitokin, termasuk *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin 1* (IL - 1), IL - 6, IL - 8, dan *interferon gamma* (IFN-  $\gamma$ ) (Hermawan, 2008).

Angka mortalitas sepsis berkisar antara 25-80% diseluruh dunia, tergantung beberapa faktor seperti umur, jenis kelamin, ras, penyakit penyerta, trauma paru-paru akut, sindrom distress respirasi akut, gagal ginjal, jenis infeksi apakah nosokomial atau polimikrobial, atau jamur sebagai agen penyebabnya. Pentingnya mengetahui epidemiologi sepsis ini mendorong kemajuan dalam ketepatan diagnosis, pemberian terapi, maupun bagaimana pencegahan sepsis sendiri (Hermawan dan Arifin, 2005). Penelitian *Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients* (SOAP), yang mengumpulkan data dari 3.147 pasien dewasa dari 198 ICU di 24 negara Eropa, melaporkan bahwa 37% pasien mengalami sepsis selama dirawat di ICU, dan bahwa kematian pasien ICU dengan sepsis adalah 27% dibandingkan dengan 14% untuk pasien tanpa sepsis ( $p < 0,001$ ) (Vincent *et al.*, 2006).

Ketamin adalah antagonis reseptor N-methyl-D-Aspartat, sering digunakan sebagai agen anestesi karena mempunyai efek sedasi dan analgesi kuat. Selain itu, ketamin terpilih untuk pengelolaan sedasi dan analgesi pada pasien sepsis dan penyakit kritis karena mempunyai efek stimulasi kardiovaskuler dan mendukung keadaan hemodinamik yang lebih baik. Penelitian yang dilakukan Sun *et al.* (2004), menyatakan bahwa pemberian ketamin dapat menekan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , dan menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B. Pada dosis tertentu akan menghambat IL-6, serta menurunkan mortalitas pada tikus yang mengalami syok septik. Penelitian lain yang dilakukan Yang *et al.* (2005) menyebutkan bahwa ketamin dapat

menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  dan ekspresi IL-6 pada tikus yang diberikan endotoksin intravena.

Penggunaan klonidin sebagai agonis  $\alpha$ -2 disamping digunakan sebagai antihipertensi, penggunaannya semakin luas di bidang anestesi diantaranya sebagai *adjuvan* anestesi epidural/spinal, premedikasi sebelum operasi bedah jantung pada pasien risiko tinggi terjadinya fluktuasi hemodinamik. Penelitian menunjukkan bahwa agonis  $\alpha$ -2 kerja sentral menghambat neurotransmisi noradrenergik dan memiliki komponen sedasi yang kuat karena penghambatan simpatis. (Wallace *et al.*, 2004). Penelitian pada hewan percobaan menunjukkan penggunaan *preemptive* agonis  $\alpha$ -2 baik klonidin maupun deksmedetomidin telah menurunkan kadar IL-6 dan angka kematian (Hoffer *et al.*, 2009; Pichot *et al.*, 2011).

Peran klonidin sebagai antiinflamasi adalah dengan penekanan pada TLR-4. Patogenesis sepsis sendiri melibatkan TLR-4 sebagai bagian utama dalam kaskade produksi IL-6. Selain penghambatan sinyal TLR-4 klonidin menurunkan kadar IL-6 melalui hambatan translokasi NF- $\kappa$ B ke nukleus (Zhang *et al.*, 2015).

Lipopolisakarida (LPS) ialah suatu komponen utama membran terluar bakteri gram negatif yang merupakan salah satu faktor patogenik sepsis dan dikatakan sebagai penyebab sepsis terbanyak. Respons sistemik tubuh akibat LPS menyebabkan aktivasi Nuclear Factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), yang merupakan salah satu protein faktor transkripsi pada makrofag. Aktivasi NF- $\kappa$ B akan meningkatkan produksi mediator-mediator inflamasi atau sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL) serta *interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ) (Hermawan, 2008).

Beberapa sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor*, Interleukin-1 (IL-1) dan Interleukin-6 (IL-6) dapat mengaktifkan faktor prokoagulasi pada sel yang melapisi pembuluh darah dan menyebabkan kerusakan endotel. Kerusakan permukaan endotel tersebut bisa menyebabkan *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), syok septik, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dan *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). Sitokin tersebut telah diteliti sebagai penanda biologis dari sepsis (Nimah dan Brilli, 2003). Pada fase sepsis dini terjadi kenaikan limfosit, Interleukin-6 (IL-6), dan faktor-faktor lain yang mengindikasikan stimulasi sistem imun dan menimbulkan keadaan inflamasi berlebih (Xiao *et al.*, 2006). IL-6 merupakan modalitas diagnostik yang akurat untuk mengidentifikasi sepsis (Hou *et al.*, 2015).

Berdasarkan hal tersebut diatas maka penulis melakukan penelitian tentang perbedaan pengaruh pemberian ketamin dan klonidin terhadap kadar IL-6 plasma pada tikus sepsis dengan metode injeksi lipopolisakarida.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh ketamin terhadap kadar plasma IL-6 tikus wistar dengan sepsis?
2. Apakah ada pengaruh klonidin terhadap kadar plasma IL-6 tikus wistar dengan sepsis?
3. Apakah ada perbedaan pengaruh ketamin dan klonidin terhadap kadar plasma IL-6 tikus wistar dengan sepsis?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Umum**

- a. Mengetahui pengaruh ketamin dan klonidin terhadap kadar plasma IL-6 tikus wistar dengan sepsis.
- b. Mengetahui perbedaan pengaruh ketamin dan klonidin terhadap kadar plasma IL-6 tikus wistar dengan sepsis

### **2. Khusus**

- a. Membuktikan pengaruh ketamin terhadap kadar plasma IL-6 tikus wistar dengan sepsis.
- b. Membuktikan pengaruh klonidin terhadap kadar plasma IL-6 tikus wistar dengan sepsis.

## **D. Manfaat Penelitian**

1. Sumbangan teori dalam upaya menerangkan pengaruh ketamin dan klonidin terhadap kadar plasma IL-6 tikus wistar dengan sepsis.
2. Dasar bagi penelitian lebih lanjut dalam penelitian terhadap obat anestesi dan kadar IL-6 dengan sepsis.